

Wytyczne dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie pandemii COVID-19 w Polsce

Stanowisko ekspertów Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Autorzy: Dariusz A. Kosior^{1,2*}, Anetta Undas³, Grzegorz Kopec⁴, Tomasz Hryniewiecki⁵, Adam Torbicki⁶, Tatiana Mularek-Kubzdela⁷, Jerzy Windyga⁸, Piotr Pruszczyk⁹

¹ Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

² Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

³ Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁴ Klinika Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁵ Klinika Wad Zastawkowych Serca, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁶ Klinika Krążenia Płucnego, Choroby Zakrzepowo-Zatorowej i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

⁷ I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸ Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Zakład Hemostazy i Chorób Metabolicznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

⁹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

* Autor korespondujący

SŁOWA KLUCZOWE

COVID-19, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, profilaktyka, antykoagulacja, zaburzenia hemostazy

STRESZCZENIE

Pandemia COVID-19 wpływa na leczenie przeciwkrzepliwe nie tylko w grupie pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, lecz również u chorych wymagających przewlekłej antykoagulacji, którzy z powodu pandemii mają ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej. Niniejszy dokument zawiera praktyczne wytyczne leczenia przeciwkrzepliwego w obu grupach chorych, oparte na doświadczeniu klinicznym i przeglądzie opinii europejskich i amerykańskich ekspertów/europejskiego i amerykańskiego piśmiennictwa dotyczącego antykoagulacji w dobie COVID-19, ze szczególnym uwzględnieniem odmienności systemu opieki zdrowotnej w Polsce.¹⁻³

Coraz częściej u chorych z COVID-19 raportowane jest współwystępowanie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), która może być potencjalną przyczyną niewyjaśnionych zgonów. Natomiast leczenie VTE w tej grupie pacjentów może stanowić pewne wyzwanie, m.in. z powodu występujących zaburzeń hematologicznych. W dobie pandemii COVID-19 zaleca się kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów wymagających przewlekłej antykoagulacji w celu prewencji zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Aby uniknąć częstego badania krwi i kontaktów z personelem medycznym (które mogą się wiązać z potencjalną ekspozycją na zakażenia SARS-CoV-2), jeśli to możliwe, preferuje się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAC). Dostępne dane naukowe są niewystarczające do rekomendowania farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej u wszystkich hospitalizowanych chorych z COVID-19. W grupie chorych zakażonych SARS-CoV-2 z podejrzeniem lub potwierdzeniem VTE, przy braku przeciwwskazań, powinno się stosować heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH). W razie podejrzenia małopłytkowości wywołanej przez heparynę powinno się stosować leki przeciwkrzepliwe takie jak bivalirudyna lub fondaparinux. W sytuacji rozpoznania zatorowości płucnej postępowanie powinno być oparte na stratyfikacji ryzyka wczesnego zgonu zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Dariusz A. Kosior FESC, FACC, Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego z Pracownią Elektrofizjologii Klinicznej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: +48 22 508 16 79, e-mail: dariusz.kosior@cksmwia.pl © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Warszawa 2020

SKRÓTY I AKRONIMY

aCL (*anticardiolipin antibodies*) – przeciwciała antykardiolipinowe
a β 2GPI – anty- β 2-glikoproteina I
APS (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy
aPTT (*activated partial thromboplastin time*) – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego
COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2
CrCl (*creatinine clearance*) – klirens kreatyniny
CYP3A4 – cytochrom P450 3A4
DIC (*disseminated intravascular coagulation*) – rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
DOAC (*direct oral anticoagulants*) – bezpośrednie doustne antykoagulanty
EHRA (European Heart Rhythm Association) – Europejska Asocjacja Rytmu Serca
ESC (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

Pacjenci niezakażeni COVID-19 wymagający leczenia przeciwkrzepliwego

Zgodnie z dostępnymi danymi w większości pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami w Polsce stosuje się bezpośrednie doustne antykoagulanty (DOAC). Jednakże około 40% z nich otrzymuje leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA), tj. w Polsce warfarynę lub acenokumarol. Leczenie przeciwkrzepliwie VKA wymaga ścisłej współpracy pacjenta i lekarza, ponieważ regularna kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) jest kluczowa dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz w doborze adekwatnej dawki leku. Wraz z rozwojem pandemii COVID-19 pojawiły się nowe problemy związane z leczeniem przeciwkrzepliwym. Z jednej strony ambulatoryjne kontrole INR zwiększają ekspozycję zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego na zakażenie SARS-CoV-2 oraz zwiększają ryzyko jego transmisji. Ponadto regularne oznaczanie INR przeciąża laboratoria zmagające się z ograniczonym zaopatrzeniem. Z drugiej strony terapia DOAC nie wymaga tak częstej kontroli laboratoryjnej funkcji nerek, a samo leczenie jest bardziej przewidywalne na podstawie wyjściowej funkcji nerek, wieku i zaleceń producenta. W związku z tym należy rozważyć:

- przy wdrażaniu leczenia przeciwkrzepliwego, po wykluczeniu przeciwwskazań, powinny być preferowane DOAC, aby uniknąć częstego badania krwi i zbędnej ekspozycji na zakażenie SARS-CoV-2 podczas kontaktu z personelem medycznym
- dostępne dane wskazują, że leczenie przeciwkrzepliwie *per se* nie zwiększa ryzyka rozwoju COVID-19 u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2;¹ u wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie powinno się kontynuować terapię w celu prewencji zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

INR (*international normalized ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LMWH (*low-molecular-weight heparin*) – heparyny drobnocząsteczkowe
OIT – oddział intensywnej terapii
PE (*pulmonary embolism*) – zatorowość płucna
PERT (Pulmonary Embolism Response Team) – Zespół Leczenia Zatorowości Płucnej
P-gp – P-glikoproteina
PT (*prothrombin time*) – czas protrombinowy
SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2
TT (*thrombin time*) – czas trombinowy
UFH (*unfractionated heparin*) – heparyna niefrakcjonowana
VKA (*vitamin K antagonist*) – antagonisty witaminy K
VTE (*venous thromboembolism*) – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

- zamianę VKA na DOAC należy rozważyć w każdym możliwym przypadku; zamiana jest szczególnie wskazana u pacjentów z labilnym wskaźnikiem INR w ciągu ostatnich tygodni oraz u chorych, którzy nie mogą wykonywać oznaczeń wskaźnika INR w domu
- przy przejściu z VKA na DOAC należy wziąć pod uwagę dostępność leku i możliwości finansowe pacjenta; DOAC powinny być dawkowane zgodnie z zaleceniami, należy unikać nieadekwatnego zmniejszania dawki; wybór między dabigatranem, rywaroksabanem a apiksabanem należy do lekarza prowadzącego. Jednakże w niektórych grupach chorych nie zaleca się stosowania DOAC (TAB. 1).

Europejska Asocjacja Rytmu Serca (EHRA) zaleca, by DOAC wdrożyć, gdy tylko wskaźnik INR $\leq 2,0$. Jeśli wskaźnik INR wynosi 2,0–2,5, leczenie DOAC należy rozpocząć niezwłocznie lub następnego dnia (preferowane).⁴ Gdy wartość wskaźnika INR $>2,5$, należy wziąć pod uwagę aktualny wynik INR i czas półtrwania VKA, żeby oszacować czas, po jakim wartość INR spadnie poniżej wartości progowej (czas półtrwania acenokumarolu: 8–24 h, warfaryny: 36–48 h). Jednakże zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) leczenie rywaroksabanem można rozpocząć, gdy wartość INR jest ≤ 3 (w zależności od wskazania), natomiast apiksabanem i dabigatranem, gdy wartość INR jest ≤ 2 .

Zaleca się ponowne rozważenie wskazań do przewlekłej antykoagulacji. U pacjentów z niskim ryzykiem powikłań/nawrotu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych powinno się zaprzestać leczenia przeciwkrzepliwego, jeśli przykładowo epizod zakrzepowo-zatorowy był spowodowany silnym i przejściowym czynnikiem, takim jak rozległy zabieg operacyjny lub uraz, oraz prawidłowo prowadzono leczenie przeciwkrzepliwie przez co najmniej 3 miesiące.⁵

TABELA 1. Sytuacje kliniczne, w których nie powinna być rozważana zamiana antagonisty witaminy K na bezpośredni doustny antykoagulant (DOAC)

Nie należy rozważać zmiany warfaryny na DOAC w następujących sytuacjach:
mechaniczne protezy zastawkowe
umiarkowana do ciężkiej stenozą mitralną
pacjenci wymagający wyższych wartości INR niż standardowe 2,0–3,0
zespół antyfosfolipidowy (APS), w szczególności manifestujący się zakrzepicą tętniczą, udarem mózgu, zawałem serca, gdy trzykrotnie wykonany test w kierunku APS był dodatni
karmienie piersią (w ciąży zalecane są heparyny)
ciężka niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny (CrCl) <15 ml/min (dla dabigatranu <30 ml/min)
stosowanie leków, które zgodnie z ChPL wchodzi w interakcje z DOAC (chodzi zwłaszcza o lopinawir/rytonawir, leki antywirusowe, które powodują zwiększony efekt przeciwkrzepliwy DOAC); eksperci nie zalecają stosowania rywaroksabanu u chorych zakażonych SARS-CoV-2 otrzymujących leczenie eksperymentalne ^{1a}

a nie stwierdzono istotnych interakcji u chorych otrzymujących DOAC i chlorochinę lub hydroksychlorochinę

Skróty: APS – zespół antyfosfolipidowy, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, CrCl – klirens kreatyniny, DOAC – bezpośrednie doustne antykoagulanty, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

- Pacjentom stosującym VKA zaleca się unikanie podróży transportem publicznym w celu pobrania krwi do badań kontrolnych. Organizacja opieki ambulatoryjnej powinna zostać zmodyfikowana w celu ograniczenia bliskich kontaktów.
- U doświadczonych, współpracujących pacjentów ze stabilną antykoagulacją VKA częstość monitorowania można zmniejszyć nawet do 10–14 tygodni, jednakże strategia ta może być rozważana w rzadkich przypadkach (m.in. problemy logistyczne z pobieraniem krwi).
- Pacjentom, którzy muszą kontynuować leczenie VKA, zaleca się samodzielne pomiary INR lub przy pomocy opiekuna, stosując urządzenia typu CoaguChek (Roche). W razie konieczności modyfikacji dawki może dokonać lekarz prowadzący w czasie teleporady.
- W przypadku gdy DOAC lub VKA nie mogą być bezpiecznie stosowane lub są niedostępne, w grupie pacjentów wymagających długotrwałej antykoagulacji jako alternatywę należy rozważyć leczenie LMWH.¹ Pacjentom zaleca się samodzielne wykonywanie iniekcji lub przy pomocy opiekuna.
- U pacjentów bez zakażenia COVID-19 leczenie przeciwplatek powinno się opierać na dotychczasowych zaleceniach.⁶

Pacjenci z potwierdzoną infekcją COVID-19 wymagający leczenia przeciwkrzepliwego Stan prozakrzepowy w przebiegu COVID-19

COVID-19 jest związany z różnymi zaburzeniami hematologicznymi.⁷ Dwie typowe nieprawidłowości, tj. zwiększone stężenie D-dimerów w osoczu oraz łagodną małopłytkowość,

obserwowano u ponad 40% pacjentów z COVID-19 wymagających hospitalizacji.⁸ Inne często raportowane odchylenia w COVID-19 obejmują: wydłużony czas protrombinowy (PT), wyrażony również jako INR, wydłużony czas trombinowy (TT) oraz skrócony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), typowo występujące w reakcjach ostrej fazy.^{9,10}

Wydłużenie aPTT, PT oraz małopłytkowość często występują u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby. Sugeruje się, że podwyższone stężenie D-dimerów oraz wydłużony PT są związane z wyższą śmiertelnością w grupie chorych z COVID-19.⁸ Rozsiane wykrzepianie wewnątrz-naczyniowe (DIC) obserwuje się częściej w ciężkich przypadkach COVID-19 (ok. 2% wszystkich hospitalizowanych) oraz łączy się ze złym rokowaniem, tj. 90% śmiertelnością.¹¹ U podłoża rozwoju DIC w COVID-19 leżą zakażenia bakteryjne, które trzeba leczyć agresywnie. Regularne oznaczenia liczby płytek, PT, stężenia D-dimerów i fibrynogenu u pacjentów z COVID-19 są zalecane do oszacowania ciężkości zaburzenia krzepnięcia. Ogólnoustrojowy stan zapalny, aktywacja układu krzepnięcia oraz hipoksemia są potencjalnymi czynnikami predysponującymi do formowania się zakrzepów.

Wciąż pozostaje niejasne, czy zakażenie SARS-CoV-2 wiąże się z wytwarzaniem przeciwciał antyfosfolipidowych. Dotychczas zgłoszono trzy przypadki zakrzepicy związanej z przeciwciałami antyfosfolipidowymi (chodzi o przeciwciała antykardiolipinowe [aCL] i anty-β2-glikoproteinę I [aβ2GPI]).¹² Obserwowano również większą częstość wykrywania antykoagulantu toczońskiego u chorych z COVID-19.¹³ Można zatem sugerować, by wszystkich chorych z COVID-19, u których wykrywa się przeciwciała antyfosfolipidowe, poddawać ściślemu monitorowaniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej, nawet przy braku wywiadu VTE w przeszłości. Ponadto istnieją dowody wskazujące, że hydroksychlorochina zastosowana u niektórych pacjentów z COVID-19 i często również z zespołem antyfosfolipidowym (APS) wykazywała pewne właściwości przeciwzakrzepowe, udokumentowane zwłaszcza u chorych z podwyższonym mianem przeciwciał antyfosfolipidowych.¹⁴ Diagnostyka w kierunku APS powinna zostać powtórzona po wypisie ze szpitala i po 3 miesiącach od 1. oznaczenia.

Ryzyko VTE i profilaktyka przeciwzakrzepowa

Należy podkreślić, że częstość występowania VTE u chorych z COVID-19 może wynosić nawet 30% wszystkich zakażonych hospitalizowanych w oddziałach intensywnej terapii (OIT).⁸ W oddziałach zachowawczych odsetek występowania VTE u chorych z COVID-19 raportowano między 5% a 10%.¹⁵ Najczęstszą manifestacją VTE u chorych z COVID-19 jest izolowana zatorowość płucna (PE).¹⁵⁻¹⁷ Większość pacjentów z COVID-19, u których rozpoznano VTE,

nie przeżyła w przeszłości epizodu zakrzepowo-zatorowego.¹⁵ Przy czym u około 30% chorych z COVID-19 VTE może przebiegać bezobjawowo, co zwiększa ryzyko zgonu.^{18,19} Rozpoznanie VTE w COVID-19 zwiększa ryzyko zgonu 2,5-krotnie.¹⁹ Stężenie D-dimerów powinno być monitorowane, a nagły wzrost stężenia tego markeru w osoczu po wcześniejszym spadku oraz towarzysząca niewydolność oddechowa mogą sugerować VTE.

Brak zwalidowanych kryteriów oceny prawdopodobieństwa klinicznego VTE u pacjentów z COVID-19 oraz istotne ograniczenia epidemiologiczne związane z transportem chorego i wykonaniem badań obrazowych sprawiają, że diagnostyka VTE stanowi obecnie duże wyzwanie. Ogólnie COVID-19 postrzegany jest jako czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale raczej nie łączy się on z większym ryzykiem powikłań krwotocznych.

U wszystkich chorych z COVID-19 ocena ryzyka VTE powinna się odbywać na podstawie modeli zwalidowanych w grupie chorych w stanach ostrych, zalecanych w danej jednostce leczniczej. Ocena ryzyka VTE powinna być systematycznie powtarzana w czasie leczenia COVID-19 wraz z oceną ryzyka powikłań krwotocznych. Niektórzy eksperci zalecają stosowanie skali padewskiej lub skali IMPROVE u chorych z łagodnym przebiegiem COVID-19, a skali Capriniego u pacjentów chirurgicznych lub po urazach, u których podejrzewa się lub rozpoznano COVID-19.²⁰ Pacjentom ambulatoryjnym z łagodnym przebiegiem COVID-19 nie zaleca się farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej, natomiast wskazane są aktywność ruchowa oraz odpowiednie

nawodnienie, szczególnie gdy występują gorączka lub wymioty. Aktualnie prowadzone badania kliniczne o akronimie OVID ma na celu ocenę, czy profilaktyczna dawka enoksaparyny redukuje wczesną śmiertelność i liczbę hospitalizacji u objawowych chorych ambulatoryjnych z COVID-19 w porównaniu z placebo. Wykazano, że 40% hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 ma wysokie ryzyko powikłań VTE w skali padewskiej.²¹ Stosowanie farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. U hospitalizowanych chorych z COVID-19 i podwyższonym ryzykiem powikłań VTE należy rozważyć podawanie profilaktycznej dawki LMWH podskórnie raz lub dwa razy dziennie lub dawki pośredniej u chorych bardzo wysokiego ryzyka powikłań VTE, jeśli nie ma categorycznych przeciwwskazań, a ryzyko powikłań krwotocznych jest małe lub umiarkowane. U wszystkich pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim lub krytycznym przy braku przeciwwskazań zaleca się wdrożenie profilaktyki przeciwzakrzepowej.²⁰ Obecnie dostępne dane naukowe są niewystarczające, by rekomendować rutynowo profilaktykę przeciwzakrzepową u wszystkich hospitalizowanych chorych z COVID-19.¹ Badania z codziennej praktyki klinicznej pokazały, że profilaktykę przeciwzakrzepową stosowano u wszystkich chorych z COVID-19 w OIT, natomiast częstość występowania VTE wynosiła około 27%, z czego połowa przypadków została rozpoznana w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala.¹⁵ Odsetek niepowodzeń leczenia profilaktyczną dawką LMWH u chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 szacowany jest na około 20% i jest to

wynik znacząco wyższy w porównaniu z odsetkiem na poziomie 1% obserwowanym w większości badań klinicznych w grupie chorych w stanach ostrych (ale porównywalny z tym obserwowanym w sepsie), co skłania do sugestii, by stosować większe dawki LMWH.^{6,19} Nawet terapeutyczne dawki LMWH mogą nie zapobiegać epizodom VTE w warunkach OIT.¹⁸ Alternatywą jest heparyna niefrakcjonowana (UFH) podawana dwa razy dziennie i ten antykoagulant jest preferowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 lub 5, chyba że dostępny jest pomiar anty-Xa. U ciężarnych z COVID-19 powinno się ocenić ryzyko VTE oraz rozważyć farmakologiczną profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych hospitalizowanych, szczególnie przy obecności innych czynników ryzyka VTE, takich jak wiek >35 lat, otyłość, trombofilia, przebyty epizod VTE w przeszłości itp.²⁰ Stosowanie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej po wypisie u chorych z COVID-19 należy rozważyć, jeśli stratyfikacja ryzyka VTE wskazuje na przetrwale podwyższone ryzyko z powodu np. aktywnej choroby nowotworowej, długotrwałego unieruchomienia czy stężenia D-dimerów dwukrotnie przekraczającego górną granicę normy.¹ Jednakże nie opublikowano precyzyjnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej strategii. Jeśli podejrzewa się małopłytkowość wywołaną przez heparyny, powinno się stosować antykoagulanty takie jak bivalirudyna, a jeśli jest niedostępna, można rozważyć podanie fondapariny.²⁰ Tak więc jest zalecane, by heparyny, szczególnie LMWH, były rozważane w profilaktyce pierwotnej u wszystkich hospitalizowanych chorych z zakażeniem SARS-CoV-2.

Leczenie pacjentów z VTE

U pacjentów z COVID-19 i podejrzeniem lub rozpoznaniem VTE powinno się rozpocząć leczenie parenteralne LMWH, jeśli nie ma przeciwwskazań.^{1,20} UFH powinna być zarezerwowana dla pacjentów z silnymi wskazaniami do tej formy terapii, ponieważ leczenie UFH wymaga czasu do uzyskania terapeutycznych wartości aPTT oraz jest związane z ekspozycją personelu pielęgniarskiego przy pobieraniu krwi.¹ Przy wypisie preferowane są DOAC lub LMWH w zalecanych dawkach terapeutycznych, by ograniczyć kontakt pacjentów z pracownikami systemu opieki zdrowotnej.¹ Należy wspomnieć, że niektórzy klinicyści stosują pośrednie lub terapeutyczne dawki LMWH u chorych z COVID-19, wychodząc z założenia, że taka strategia jest skuteczniejsza w profilaktyce VTE, może też leczyć VTE, co pokazano w małym chińskim badaniu, w którym stężenie D-dimeru >1,500 ng/ml miało czułość rzędu 85,0% i specyficzność 88,5% w wykrywaniu epizodów VTE w grupie chorych z COVID-19.^{6,7} Decyzję dotyczącą stosowania takiej strategii należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

U pacjentów z COVID-19 należy rozważyć następujące uwagi dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego:

- jeśli zostanie rozpoznana PE, leczenie powinno się opierać na stratyfikacji ryzyka zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC);⁸ pacjenci z niestabilnością hemodynamiczną powinni niezwłocznie otrzymać leczenie reperfuzyjne, preferowana jest tromboliza; stabilni hemodynamicznie pacjenci mogą być leczeni LMWH lub DOAC
- DOAC mogą wchodzić w istotne interakcje z lekami stosowanymi w COVID-19, szczególnie z lopinawirem/rytonawirem przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i/lub hamowanie P-glikoproteiny (P-gp) – w takich przypadkach ryzyko powikłań krwotocznych może być podwyższone, dlatego podczas leczenia lopinawirem/rytonawirem należy unikać stosowania DOAC
- nie raportowano istotnych interakcji między lekami stosowanymi w COVID-19 a heparyną; wybór farmakoterapii powinien uwzględniać możliwość wystąpienia szybkiej dekomensacji krążeniowo-oddechowej spowodowanej zakażeniem SARS-CoV-2.

Ekspertsi rekomendują korzystanie w szpitalach z e-konsultacji z multidyscyplinarnym Zespołem Leczenia Zatorowości Płucnej (PERT). Ekspertsi opowiadają się za tym, by unikać rutynowego przezskórnego leczenia z użyciem cewnika lub filtrów do żyły głównej dolnej w ostrej PE, gdyż należy je stosować tylko w sytuacjach krytycznych.¹ W razie niestabilności hemodynamicznej w PE wysokiego ryzyka, zgodnie z zaleceniami ESC, u chorych z COVID-19 wskazana jest fibrynoliza.^{1,5,20}

Przedstawione wytyczne będą ulegały modyfikacji wraz z rozwojem wiedzy i metod leczniczych w terapii COVID-19.

INFORMACJE O ARTYKULE

KONFLIKT INTERESÓW: D.K. otrzymał honoraria za wykłady i pokrycie kosztów podróży od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer; A.U. otrzymała honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer; G.K. otrzymał honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Bristol-Myers Squibb; A.T. otrzymał honoraria za wykłady i konsultacje od Bayer i Pfizer oraz pokrycie kosztów podróży od Pfizer; T.M.-K. otrzymała honoraria za wykłady od Bayer, Boehringer Ingelheim i Pfizer oraz pokrycie kosztów podróży od Bayer i Boehringer Ingelheim; J.W. otrzymał honoraria za wykłady bądź dotacje od Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen; P.P. otrzymał honoraria za wykłady i pokrycie kosztów podróży od Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb i Pfizer.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D i wsp. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020, Apr 15; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print].
- 2 NHS. Clinical guide for the management of anticoagulant services during the coronavirus pandemic. 31 March 2020 Version 1.
- 3 ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. [https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance?hit=home&urlorig=/vgn-ext-templating/\(dostep: 20.06.2020\).](https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance?hit=home&urlorig=/vgn-ext-templating/(dostep: 20.06.2020).)

- 4 Steffel J, Verhamme P, Potpara TS i wsp. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 1283–1298.
- 5 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C i wsp. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS); the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41: 543–603.
- 6 Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA i wsp. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39: 213–260.
- 7 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847.
- 8 Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM i wsp. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020, Apr 10; doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. [Epub ahead of print].
- 9 Fan BE, Chong VCL, Chan SSW i wsp. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020, Mar 4; doi: 10.1002/ajh.25774. [Epub ahead of print]
- 10 Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020, Mar 3; doi: 10.1515/cclm-2020-0198. [Epub ahead of print].
- 11 Han H, Yang L, Liu R i wsp. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020, Mar 16; doi: 10.1515/cclm-2020-0188. [Epub ahead of print].
- 12 Zhang Y, Xiao M, Zhang S i wsp. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: e38.
- 13 Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: 10.1111/jth.14867. [Epub ahead of print].
- 14 Olsen NJ, Schleich MA, Karp DR. Multifaceted effects of hydroxychloroquine in human disease. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 264–272.
- 15 Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L i wsp.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9–14.
- 16 Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020, Mar 30; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254. [Epub ahead of print].
- 17 Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2. doi.org/10.1148/rct.2020200067. [Epub ahead of print].
- 18 Uijtjens JF, Leclerc M, Chochois C i wsp. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020, Apr 22; doi: 10.1111/jth.14869.
- 19 Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF i wsp. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020, May 5; doi: 10.1111/jth.14888. [Epub ahead of print].
- 20 Zhai Z, Li C, Chen Y i wsp.; Prevention Treatment of VTE Associated with COVID-19 Infection Consensus Statement Group. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020, Apr 21; doi: 10.1055/s-0040-1710019. [Epub ahead of print].
- 21 Wang T, Chen R, Liu C i wsp. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020; 7: e362-e363.